

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046993 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G06F 19/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011712

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Oktober 2003 (22.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 53 700.3 18. November 2002 (18.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ABRAHAM-FUCHS,
Klaus [DE/DE]; Graslitze Str. 17, 91058 Erlangen (DE).
MORITZ, Michael [DE/DE]; Gollenbach 52, 95490 Mistelgau (DE).

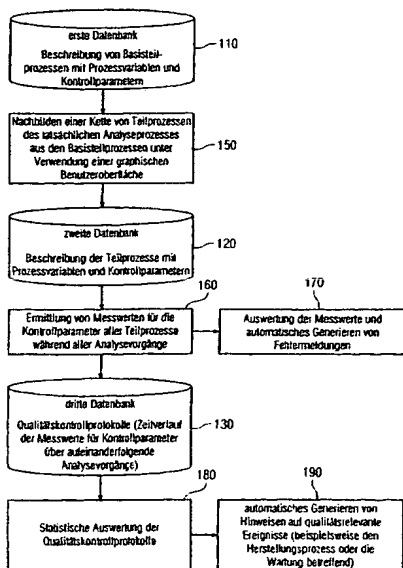
(74) Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGE-
SELLSCHAFT; Postfach 22 16 34, 80506 München
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI., AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR CARRYING OUT QUALITY CONTROL ON AN ANALYTICAL PROCESS AND DEVICE FOR
CARRYING OUT SAID METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM DURCHFÜHREN EINER QUALITÄTSKONTROLLE FÜR EINEN ANALYSEPRO-
ZESS UND VORRICHTUNG ZUM DURCHFÜHREN DES VERFAHRENS



110 FIRST DATABASE
DESCRIPTION OF UNDERLYING SUB-PROCESSES USING
PROCESS VARIABLES AND CONTROL PARAMETERS
140 EMULATION OF A CHAIN OF SUB-PROCESSES OF THE ACTUAL
ANALYTICAL PROCESS FROM THE UNDERLYING SUB-PROCESSES
USING A GRAPHICAL USER INTERFACE
120 SECOND DATABASE
DESCRIPTION OF THE SUB-PROCESSES USING PROCESS
VARIABLES AND CONTROL PARAMETERS
150 DETERMINATION OF MEASURED VALUES FOR THE CONTROL
PARAMETERS OF ALL SUB-PROCESSES DURING ALL ANALYTICAL
OPERATIONS
160 EVALUATION OF MEASURED VALUES AND AUTOMATIC
GENERATION OF ERROR MESSAGES
130 THIRD DATABASE
QUALITY CONTROL PROTOCOL (TEMPORAL PROGRESSION OF
MEASURED VALUES FOR CONTROL PARAMETERS OVER
SUCCESSIVE ANALYTICAL OPERATIONS)
180 STATISTICAL EVALUATION OF QUALITY CONTROL PROTOCOL
190 AUTOMATIC GENERATION OF NOTIFICATIONS OF
QUALITY-RELATED EVENTS (E.G. PERTAINING TO THE
PRODUCTION PROCESS OR MAINTENANCE PROCESS)

(57) Abstract: The invention relates to a method for carrying out quality control
on an analytical process which belongs to a group of related analytical processes
that can be executed in at least one analytical device and comprises a respective
chain of sub-processes. Said method is characterised as follows: fundamental
chemical and/or physical underlying sub-processes are stored for the group in a
first database; at least one section of the chain of the analytical process is emulated
by the specification of one of the underlying sub-processes for each sub-process
in a section of the chain, using at least one control parameter and at least one
corresponding threshold value; measured values are determined for the control
parameters for at least one run of the analytical process and the measured values
are compared with the corresponding threshold values for the quality control pro-
cedure.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zum Durchführen einer Qualitätskon-
trolle für einen Analyseprozess, der einer Gruppe von verwandten, in wenig-
stens einem Analysegerät ausführbaren und jeweils eine Kette von Teilprozessen
umfassenden Analyseprozessen zugehört, beinhaltet folgende Merkmale:- Für
die Gruppe werden grundlegende chemische und/oder physikalische Basisteil-
prozesse in einer ersten Datenbank gespeichert,- wenigstens ein Teil der Kette
des Analyseprozesses wird nachgebildet, indem je Teilprozess des Teils der Kette
einer der Basisteilprozesse durch wenigstens einen Kontrollparameter und we-
nigstens einen zugehörigen Schwellwert spezifiziert wird,- für wenigstens einen
Durchlauf des Analyseprozesses werden für die Kontrollparameter Messwerte er-
mittelt und für die Qualitätskontrolle werden die Messwerte mit den zugehörigen
Schwellwerten verglichen.

WO 2004/046993 A2



SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Verfahren zum Durchführen einer Qualitätskontrolle für einen Analyseprozess und Vorrichtung zum Durchführen des Verfahrens

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Durchführen einer Qualitätskontrolle für einen Analyseprozess, der in einem Analysegerät abläuft und aus einer Kette von Teilprozessen besteht, und eine Vorrichtung zum Durchführen des Verfahrens.

10

Sie betrifft insbesondere die Qualitätssicherung für biochemische Analysegeräte, insbesondere zur medizinischen Diagnostik und insbesondere unter Verwendung einer der Technologien, umfassend Biochips, „Lab-on-the-Chip“ und μ TAS („Totally Integrated Analysis System“ unter Anwendung der Mikrotechnologie) sowie die Qualitätssicherung des Herstellungsprozesses von Einmalsensoren und anderer im Analysegerät eingesetzter Verbrauchsartikel wie Reagenzkartuschen, Sensoren mit begrenzter Lebensdauer und wartungsintensive Bauteile.

15

20

Beispielsweise aus dem Artikel von N. Aschenbrenner „Schlauer Blutsensor“, Spektrum der Wissenschaft, April 2002, Seiten 92 und 93, ist ein Analysegerät bekannt, das ein Auswertegerät und zum Einsetzen in das Auswertegerät vorgesehene, mit Blut befüllbare, daumengroße Einmalsensoren umfasst. Zudem umfasst

25

jeder der Einmalsensoren einen Chip, der unter anderem Informationen für das Auswertegerät trägt, welches spezielle Programm ablaufen und wie die Auswertung erfolgen soll. Für das Auswerten ist ein mit Blut befüllter Einmalsensor in das Auswertegerät eingelegt, das dann im Einmalsensor eine Pumpe

30

antreibt, die das Blut über eine die roten Blutkörperchen abtrennende Membran des Einmalsensors schiebt und in eine Kammer des Einmalsensors befördert, wo die beispielsweise im Blut enthaltenen, in hoher Konzentration auf eine Erkrankung hinweisenden Antigene mit spezifischen, farbmarkierten Antikörpern zu einem Komplex reagieren. Des Weiteren wird das die

35

Komplexe beinhaltende Gemisch durch die Pumpe auf ein Prisma des Einmalsensors gedrückt, auf dem weitere Antikörper ange-

ordnet sind, die die Komplexe einfangen und fixieren. Danach scannt schließlich ein Laser des Auswertegeräts das Prisma und regt die farbmarkierten Verbindungen zum Leuchten an, und ein Detektor des Auswertegeräts fängt das Fluoreszenzlicht auf, wobei die Intensität des Fluoreszenzlichts ein Maß für die Konzentration an Antigenen ist.

Gemäß dem Stand der Technik werden Qualitätskontrollen bei biochemischen Analysesystemen bisher durch Messungen von einzelnen Kontrollwerten, Messungen von Referenzanalyten und stichprobenartigen Vergleichsmessungen mit Goldstandardmethoden gelöst. Dabei lassen diese Verfahren jedoch nur einen Rückschluss über wenige Teilprozesse des Analyseprozesses zu und/oder lassen nur eine integrale Aussage über mehrere Teilprozesse gemeinsam zu. Damit ist meist nur eine Aussage möglich, dass die Messung fehlerbehaftet ist, lässt aber keinen Rückschluss zu, welcher Teilprozess den Fehler verursacht hat. Dies sichert zwar die Zuverlässigkeit der Messergebnisse, lässt sich aber nur sehr begrenzt zur Qualitätskontrolle des Herstellungsprozesses von Biochips oder zur Qualitätskontrolle des Wartungsprozesses eines Analysegeräts einsetzen.

Eine Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zum Durchführen einer Qualitätskontrolle für einen Analyseprozess zu schaffen, so dass unter anderem vorgenannte Nachteile vermindert werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den Gegenstand des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Gemäß Anspruch 1 beinhaltet ein Verfahren zum Durchführen einer Qualitätskontrolle für einen Analyseprozess, der einer Gruppe von verwandten, in wenigstens einem Analysegerät ausführbaren und jeweils eine Kette von Teilprozessen umfassenden Analyseprozessen zugehört, folgende Merkmale:

- Für die Gruppe werden grundlegende chemische und/oder physikalische Basisteilprozesse in einer ersten Datenbank gespeichert,
- wenigstens ein Teil der Kette des Analyseprozesses wird
5 nachgebildet, indem je Teilprozess des Teils der Kette einer der Basisteilprozesse durch wenigstens einen Kontrollparameter und wenigstens einen zugehörigen Schwellwert spezifiziert wird,
- für wenigstens einen Durchlauf des Analyseprozesses werden
10 für die Kontrollparameter Messwerte ermittelt und für die Qualitätskontrolle werden die Messwerte mit den zugehörigen Schwellwerten verglichen.

15 Bei dem Analysegerät wird dabei die Analyseaufgabe durch eine Abfolge von Teilprozessen gelöst, wobei jeder Teilprozess eine chemische Reaktion, beispielsweise eine Bindung zweier Moleküle, eine physikalische Reaktion, z.B. Erwärmung, Transportvorgang oder Durchmischung, oder ein physikalischer Mess-
20 vorgang ist. Wird auch nur ein Teilprozess nicht ordnungsgemäß durchgeführt, so wird dies im Allgemeinen zur Folge haben, dass das Analyseergebnis fehlerbehaftet ist, was mit dem Verfahren selektiv für jeden der qualitätsrelevanten Teilprozesse detektiert wird. Mit der Erfindung wird ein generisches
25 Qualitätskontrollsystem mittels elektronischer Datenbanken, Dateneingänge für Prozessbeobachtungssignale (Kontrollparameter) und eine Software zur Bewertung der Prozessqualität aus diesen Beobachtungssignalen geschaffen, so dass dieses Qualitätskontrollsystem für jede Art von Analysesystemen oder Bio-
30 chiptechnologie einsetzbar ist und mittels einer Softwarebenutzeroberfläche in einfacher Weise so konfiguriert werden kann, dass es an ein spezifisches Analysesystem oder eine spezifische Biochiptechnologie anpassbar ist. Dadurch wird ein automatisiertes und in den biochemischen Analysegeräten
35 integrierbares Qualitätskontrollverfahren bereitgestellt, welches kostengünstig die Analysegerätewartung unterstützt und gleichzeitig Informationen zur Qualitätssicherung des

Herstellungsprozesses, beispielsweise von Einmalsensoren des Analysegeräts bereitstellt.

Weitere Vorteile, Merkmale und Einzelheiten der Erfindung
5 ergeben sich aus den im Folgenden beschriebenen Ausführungs-
beispielen der Erfindung anhand der Figuren. Dabei zeigen:

Figur 1 zeigt ein Struktur- und Ablaufdiagramm für ein Ver-
fahren zum Durchführen einer Qualitätskontrolle für einen
10 biochemischen Analyseprozess und

Figur 2 ein Analysegerät, umfassend ein Auswertegerät und in
das Auswertegerät einsetzbare Einmalsensoren, zum Durchführen
des Verfahrens.

15

Die Figur 1 zeigt als ein Ausführungsbeispiel der Erfindung,
eine Struktur und den Ablauf eines Verfahrens zum Durchführen
einer Qualitätskontrolle für einen biochemischen, in einem
Analysegerät ablaufenden, aus einer Kette von Teilprozessen
20 bestehenden Analyseprozess. Für die Qualitätskontrolle exis-
tiert eine erste Datenbank 110, in der in abstrakter Weise
alle möglichen Basisteilprozesse einer Gruppe verwandter Ana-
lyseprozesse mittels Prozessvariablen parametrisiert sind und
jeder der Basisteilprozesse für die Qualitätskontrolle durch-
25 wenigstens einen Kontrollparameter und zugehörig zu dem Kon-
trollparameter durch wenigstens einen Schwellwert charakteri-
sierbar ist. Dabei beschreiben die Basisteilprozesse grundle-
gende chemische und/oder physikalische Teilprozesse der Grup-
pe, wobei diese grundlegenden Teilprozesse in Abwandlungen
30 mehrfach im gesamten Analyseprozess vorkommen können. Die
nachfolgende Tabelle zeigt dazu beispielhaft Basisteilprozes-
se A bis F der Gruppe mit den einzelnen Basisteilprozessen
zugehörigen denkbaren Prozessvariablen. Ferner ist zu den
jeweiligen Basisteilprozessen A bis F in Form eines Platzhal-
35 ters $K(X)$ wenigstens ein Kontrollparameter vorgesehen, der
für die Zwecke der Qualitätskontrolle einen unteren Schwell-
wert $\min(X)$ nicht unterschreiten soll und/oder einen oberen

Schwellwert $\max(X)$ nicht überschreiten soll, wobei X als Platzhalter für einen der Basisteilprozesse A bis F steht. Ohne eine Einschränkung der Allgemeingültigkeit darf für ein besseres Durchdringen der nachfolgenden Tabelle an ein Analysegerät, wie es eingangs beschrieben ist, gedacht werden.

Basisteil- prozess	Prozessart	Prozessvari- ablen	Kontrollpa- rameter	unterer Schwellwert	oberer Schwellwert
A	chemisches Binden	Reagenzien; Volumina; ...	K(A)	min(A)	max(A)
B	Oberflächen- immobilisie- rung	Fängermoleküle; Zielmo- leküle; Immobilisie- rungszeiten; Kontroll- substanzen; ...	K(B)	min(B)	max(B)
C	Flüssig- keitstrans- port	Volumina, Fließgeschwin- digkeiten; Transportzei- ten; ...	K(C)	min(C)	max(C)
D	Mischen	Mischkomponenten; Misch- zeiten; Mischtemperatur; ...	K(D)	min(D)	max(D)
E	Entmischen	Ausgangsgemische; Ziel- komponenten; Entmisch- zeiten; Entmischtempera- tur; Entmischmittel; ...	K(E)	min(E)	max(E)
F	Portionieren	Reagenzien; Volumina; Portioniermittel; ...	K(F)	min(F)	max(F)

Ausgehend von den in der ersten Datenbank 110 beschriebenen Basisteilprozessen wird in einem ersten Schritt 150 der Figur 1 eine zweite Datenbank 120 erzeugt, die den tatsächlichen Analyseprozess des Analysegeräts aus den Basisteilprozessen zusammensetzt und ausreichend vollständig beschreibt. Dazu wird eine geeignete graphische Benutzeroberfläche genutzt, die aus dem Stand der Technik bekannte Methoden, wie Drag-

and-Drop, Drop-Down-Listen, Ankreuzen von Listenelementen mit Mausclick, usw. beinhaltet. Beispielsweise wird durch Drag-and-Drop von Ikons der Basisteilprozesse die Kette von Teilprozessen erzeugt und die Festlegung der Prozessvariablen und Kontrollparameter durch Auswahl aus Drop-Down-Listen unterstützt. Hierfür umfasst das Analysegerät einen entsprechend hergerichteten Computerarbeitsplatz oder ist mit einem solchen verbindbar ausgestaltet. In Ausführungsformen kann dabei das Nachbilden des Analyseprozesses an einem zentralen Computerarbeitsplatz mit entsprechender graphischer Benutzeroberfläche erfolgen, und die resultierende Datenbank im Rahmen eines Fertigungsprozesses des Analysegeräts in einen hierfür vorgesehenen Speicher des Analysegeräts geladen werden, wobei der Speicher auch ein Speicher von Einmalsensoren des Analysegeräts sein kann, die für ein Ausführen des Analyseprozesses in ein Basisgerät des Analysegeräts einlegbar sind. Zur vollständigen Beschreibung der zeitlichen Abfolge des Analyseprozesses kann jeder der in der ersten Datenbank 110 enthaltenen Basisteilprozesse in der realen Prozesskette des Analyseprozesses mehrfach vorkommen, so dass in der zweiten Datenbank 120 bei einem mehrfach vorkommenden Basisteilprozess dieser je Teilprozess mit einer fortlaufenden Nummer zu kennzeichnen ist. Die nachfolgende Tabelle zeigt dazu ein Beispiel.

Teilprozess	Prozessart	Prozessvariable	Kontrollparameter	unterer Schwellwert	oberer Schwellwert
E1	Entmischen	Vollblut als Ausgangsgemisch; Plasma als Zielkomponente; Entmischzeit	Brechungsindex als K(E1)	min(E1) = 1,2	-

B1	Oberflächenimmobilisierung	erster Antikörper als Fängermolekül; Antigen als Zielmolekül; Kontrollanalyt als Kontrollsubstanz	erstes Referenzsignal als K(B1)	min(B1) = 0,4	max(B1) = 0,9
C1	Flüssigkeitstransport	Vorratsvolumen und Transportvolumen; Transportzeit	Leitfähigkeit als K(C1)	-	max(C1) = 5,0
F1	Portionieren	Portionierungsvolumen; Piezokeramik als Portionierungsmittel	Lichtabsorption als K(F1)	min(F1) = 12,5	-
A1	chemische Reaktion	Plasma und Lösung als Reagenzien; Portionierungsvolumen als Reagenziumvolumen	Temperaturdifferenz als K(A1)	min(A1) = 0,2	-
D1	Mischen	Antigen im Portionierungsvolumen und Magnetbeads als Mischkomponenten; Mischtemperatur	Lichtabsorption als K(D1)	min(D1) = 14,2	max(D1) = 39,0
E2	Entmischen	Portionierungsvolumen als Ausgangsgemisch; Magnetfeld als Entmischungsmittel; Entmischungstemperatur	Magnetfeldremagnetisierung als K(E2)	min(E2) = 240,0	-
B2	Oberflächenimmobilisierung	fluoreszente Antikörper als Fängermolekül; Immobilisierungszeit	zweites Referenzsignal als K(B2)	min(B2) = 1	max(B2) = 2
C2	Flüssigkeitstransport	Portionierungsvolumen und Überschussvolumen; Transportzeit	Brechungsindex als K(C2)	min(C2) = 1,15	-

Somit ist der Analyseprozess des Analysegeräts in Form der zweiten Datenbank 120 beschrieben, die alle Teilprozesse E1

bis D1 in ihrer zeitlichen Abfolge und zugehörige charakterisierende Merkmale der Teilprozesse enthält. Vorzugsweise müssen in der zweiten Datenbank 120 tatsächlich nicht alle real vorkommenden Teilprozesse des Analyseprozesses enthalten
5 sein, sondern nur diejenigen, die für ein Ergebnis des Analyseprozesses tatsächlich qualitätsrelevant sind.

In einem zweiten Schritt 160 werden bei einem Betrieb des Analysegeräts zu den Kontrollparametern K(E1) bis K(C2) durch
10 Messung Beobachtungssignale ermittelt, die in einer weiteren Datenbank, beispielsweise einer dritten Datenbank 130, gespeichert werden und den entsprechenden Kontrollparametern K(E1) bis K(C2) zugewiesen werden. Dabei können die gemessenen Beobachtungssignale auch direkt über eine Messwert-
15 schnittstelle den entsprechenden Kontrollparametern K(E1) bis K(C2) der zweiten Datenbank 120 zugewiesen werden. Eines der Beobachtungssignale kann dabei ein Messwert von einem im Analysegerät angebrachten Sensor oder Detektor, beispielsweise einem Temperatursensor, einer Lichtschranke oder einem Photo-
20 multiplifier sein oder ein aus einem oder mehreren Messwerten abgeleiteter Wert sein. In einem weiteren Schritt 170 werden im Verlauf jedes Analysevorgangs die Beobachtungssignale ausgewertet, und bei einem Nichteinhalten eines Schwellwerts werden automatisch Fehlermeldungen generiert und am Analyse-
25 gerät gemeldet. Dabei werden im Verlauf jedes Analysevorgangs die Messwerte für alle Teilprozesse in der dritten Datenbank 130 dokumentiert und das Erreichen der vorgeschriebenen Schwellwerte bewertet, beispielsweise in der Form, dass entsprechende Fehler-Flags gesetzt werden. Die nachfolgende Ta-
30 belle zeigt dazu ein Beispiel, dabei ist das nicht vorschriftsgemäße Mischen im Teilprozess D1 durch ein „nein“ als Fehler-Flag gekennzeichnet, da der Messwert von 7,9 unter dem unteren Schwellwert min(D1) liegt.

Teil-prozess	vorschriftsmäßig durchgeführt?	Messwert für den jeweiligen Kontrollparameter
E1	ja	1,3

B1	ja	0,45
C1	ja	3,25
F1	ja	24,9
A1	ja	0,3
D1	nein	7,9
E2
B2
C2

In anderen Ausführungsformen kann das Über- und/oder Unterschreiten der Schwellwerte auch in Form einer prozentualen Abweichung in der dritten Datenbank 130 gespeichert werden.

- 5 Des Weiteren kann der Analysevorgang sofort mit einer entsprechenden Fehlermeldung am Analysegerät abgebrochen werden, wenn einer der Schwellwerte $\min(E1)$ bis $\min(C2)$ eines der Kontrollparameter $K(E1)$ bis $K(C2)$ nicht eingehalten wird.
- 10 In der dritten Datenbank 130 wird schließlich in Form von Qualitätsprotokollen ein Zeitverlauf der Messwerte für die Kontrollparameter über aufeinanderfolgende Analysevorgänge, beispielsweise mit mehreren verschiedenen Einmalsensoren, gespeichert. Dazu werden in der dritten Datenbank 130 auch
- 15 Kennungen von Einmalsensoren, Kennungen von Chargen von Einmalsensoren und/oder Kennungen der einzelnen Analysevorgänge mit gespeichert. In einem weiteren Schritt 180 kann dabei die dritte Datenbank 130, in der die Messwerte für die Kontrollparameter $K(E1)$ bis $K(C2)$ vieler Analysevorgänge über einen
- 20 vorgebbaren Zeitraum gespeichert sind, mittels statistischer Methoden ausgewertet werden. Dies dient in einem weiteren Schritt 190 dem automatischen Generieren von Hinweisen auf qualitätsrelevante Ereignisse, beispielsweise dazu, um aus der Streubreite von Messwerten für wenigstens einen der Kontrollparameter $K(E1)$ bis $K(C2)$ über viele Analysevorgänge
- 25 hinweg oder aus einer Verlaufsbeobachtung von Messwerten für den Kontrollparameter im Sinne eines Trends Rückschlüsse auf das Analysegerät, beispielsweise für nötige Wartungsarbeiten zu ziehen. Bei einem Analysegerät mit Einmalsensoren können

des Weiteren Rückschlüsse auf deren Produktionsverfahren gezogen werden, dies ist insbesondere in Verbindung mit einem Vorhandensein von chargentypischen Kontrollparametern vorteilhaft.

5

Das vorausgehend beschriebene, systematische Vorgehen zwingt mit Vorteil dazu, jeden Analyseprozess sorgfältig nach qualitätsrelevanten Teilprozessen zu untersuchen. Weiterhin können bei Modifikationen des Analysegeräts weitere Teilprozesse in einfacher und wenig zeitaufwendiger Weise hinzugefügt bzw. bestehende Teilprozesse verändert werden.

10

Die Figur 2 zeigt als ein Ausführungsbeispiel der Erfindung zum Durchführen des Verfahrens für die Qualitätskontrolle ein Analysegerät, das als ein Basisgerät ein Auswertegerät 210 und als Untereinheiten des Analysegeräts zum Einsetzen in das Auswertegerät 210 vorgesehene, beispielsweise mit Blut befüllbare, daumengroße Einmalsensoren 220 umfasst. Zudem umfasst jeder der Einmalsensoren 220 einen Speicherchip 225, der unter anderem Informationen für das Auswertegerät 210 trägt, welches spezielle Programm ablaufen und wie die Auswertung erfolgen soll.

20

Die erste Datenbank 110 kann entweder im Analysegerät oder an einem Computerarbeitsplatz 230 gespeichert sein. Hierfür ist das Auswertegerät 210 über eine elektrotechnische Datenverbindung, beispielsweise das Internet 250, mit einem Computerarbeitsplatz 230 verbindbar ausgestaltet. In einer anderen Ausführung kann auch das Auswertegerät 210 einen entsprechend hergerichteten Computerarbeitsplatz umfassen. Die Zusammenstellung der analysesystemspezifischen Prozessbeschreibung aus den Basisteilprozessen der ersten Datenbank 110 erfolgt auf dem Computerarbeitsplatz 230. Die fertige Prozessbeschreibung wird dann vom Computerarbeitsplatz 230 zu einem elektronischen Datenspeicher im Analysegerät übertragen und dort als zweite Datenbank 120 gespeichert. In einer Ausführungsform kann der elektronische Datenspeicher auch der auf

30

35

dem Einmalsensor 220 angebrachte Speicherchip 225 sein. Bei den Analysevorgängen werden die ermittelten Messwerte ebenfalls in vorgenanntem Datenspeicher im Rahmen der dritten Datenbank 130 gesichert. Die Auswertung der in der dritten

- 5 Datenbank 130 in Form der Qualitätskontrollprotokolle gesicherten Messwerte erfolgt automatisiert entweder im Analysegerät oder vorzugsweise an einem weiteren Computerarbeitsplatz 240, der über eine elektrotechnische Datenverbindung, beispielsweise das Internet 250, Zugriff auf die Datenbanken
- 10 120 und 130 hat. Es werden automatisiert Warnmeldungen erzeugt und an den Benutzer und/oder den Hersteller des Auswertegeräts 210 oder der Einmalsensoren 220 versandt, wenn Qualitätsmängel erkannt werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Durchführen einer Qualitätskontrolle für einen Analyseprozess, der einer Gruppe von verwandten, in
5 wenigstens einem Analysegerät ausführbaren und jeweils eine Kette von Teilprozessen umfassenden Analyseprozessen zugehört, beinhaltend folgende Merkmale:
 - Für die Gruppe werden grundlegende chemische und/oder physikalische Basisteilprozesse in einer ersten Datenbank gespeichert,
10
 - wenigstens ein Teil der Kette des Analyseprozesses wird nachgebildet, indem je Teilprozess des Teils der Kette einer der Basisteilprozesse durch wenigstens einen Kontrollparameter und wenigstens einen zugehörigen Schwellwert spezifiziert wird,
15
 - für wenigstens einen Durchlauf des Analyseprozesses werden für die Kontrollparameter Messwerte ermittelt und für die Qualitätskontrolle werden die Messwerte mit den zugehörigen Schwellwerten verglichen.
20
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Analyseprozesse chemische und/oder biochemische Analyseprozesse umfassen.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei für das
25 Nachbilden wenigstens einer der Basisteilprozesse mehrfach verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Teil der Kette ausschließlich die qualitätsrelevanten Teilprozesse
30 beinhaltet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Nachbilden durch eine entsprechend hergerichtete graphische Benutzeroberfläche unterstützt wird.
35
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei auf der graphischen Benutzeroberfläche das Nachbilden durch Drag-and-Drop-

Techniken, Drop-Down-Listen und/oder Ankreuzen von Listenelementen mit Mausklick unterstützt wird.

- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der nachgebildete Teil der Kette mit den Kontrollparametern und Schwellwerten in einer zweiten Datenbank gespeichert wird.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei beim Vergleichen ein Über- oder Unterschreiten der Schwellwerte durch zugehörige Messwerte ausgewertet wird.
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei ein Durchlauf des Analyseprozesses abgebrochen wird, wenn beim Vergleichen einer der Messwert eine vorgebbare Relation hinsichtlich dem zugehörigen Schwellwert verfehlt.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Messwerte und/oder die Ergebnisse des Vergleichens gespeichert werden.
- 25 11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei eine Kennung eines Durchlaufs des Analyseprozesses und/oder eine Kennung wenigstens eines Teils des Analysegeräts mit gespeichert werden.
- 30 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Messwerte und/oder die Ergebnisse des Vergleichens von mehreren Durchläufen des Analyseprozesses gespeichert und/oder statistisch ausgewertet werden.
- 35 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die Messwerte und/oder die Ergebnisse des Vergleichens in einer dritten Datenbank gespeichert werden.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Messwerte und/oder die Ergebnisse des Vergleichens für eine Wartungsunterstützung des Analysegeräts und/oder eine Rück-

24. Vorrichtung nach Anspruch 23, wobei die Untereinheiten mit einem elektronischen Speicherchip versehen sind.

5 25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 oder 24, wobei die zweite Datenbank und/oder wenigstens Teile der dritten Datenbank in den Untereinheiten speicherbar sind.

10 26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 25, wobei in der dritten Datenbank eine Kennung der jeweiligen Untereinheit mit speicherbar ist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 26, wobei das Analysegerät zum Analysieren wenigstens eines Stoffes in einer Körperflüssigkeit eines Lebewesens ausgebildet ist.

meldung über einen Herstellungsprozess wenigstens von Teilen des Analysegeräts genutzt werden.

5 15. Vorrichtung zum Durchführen des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei die Vorrichtung das Analysegerät zum Ausführen des Analyseprozesses umfasst.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei die Vorrichtung einen Computerarbeitsplatz umfasst.

10

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, wobei der Computerarbeitsplatz mit dem Analysegerät verbindbar ist.

15

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, wobei das Analysegerät und der Computerarbeitsplatz über eine elektrotechnische Datenverbindung, insbesondere das Internet, miteinander verbindbar sind.

20

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die erste Datenbank im Computerarbeitsplatz speicherbar ist.

25

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 16 bis 19, wobei der Computerarbeitsplatz für das Nachbilden des Teils der Kette und/oder für das statistische Auswerten hergerichtet ist.

30

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 20, wobei die zweite Datenbank und/oder wenigstens Teile der dritten Datenbank im Analysegerät speicherbar sind.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 21, wobei das Analysegerät zum Ermitteln der Messwerte hergerichtet ist.

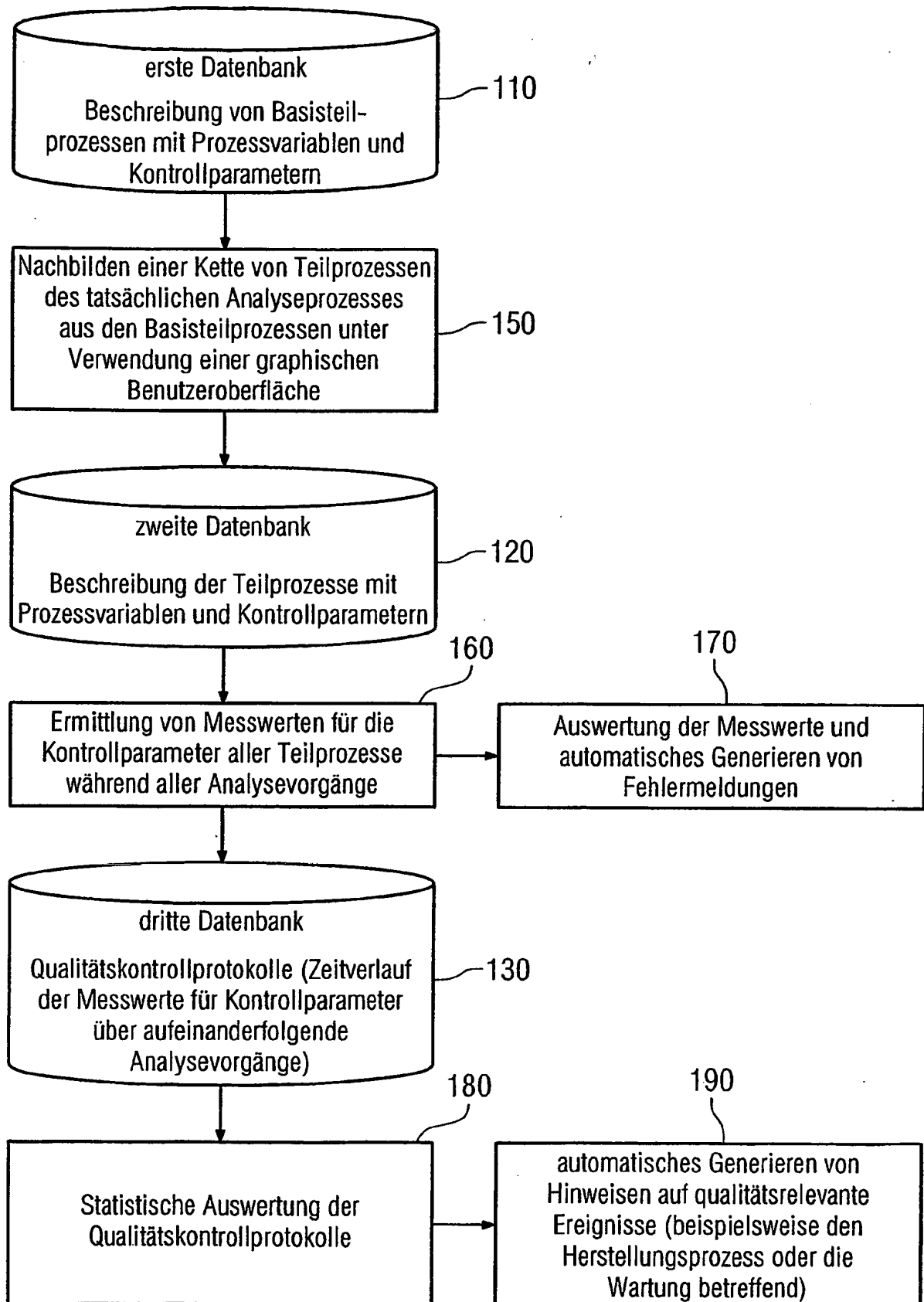
35

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 22, wobei das Analysegerät ein Basisgerät und in das Basisgerät einlegbare Untereinheiten, insbesondere Einmalsensoren, umfasst.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/2

FIG 1



JC13 Rec'd PCT/PTO 17 MAY 2005

THIS PAGE BLANK (USPTO)

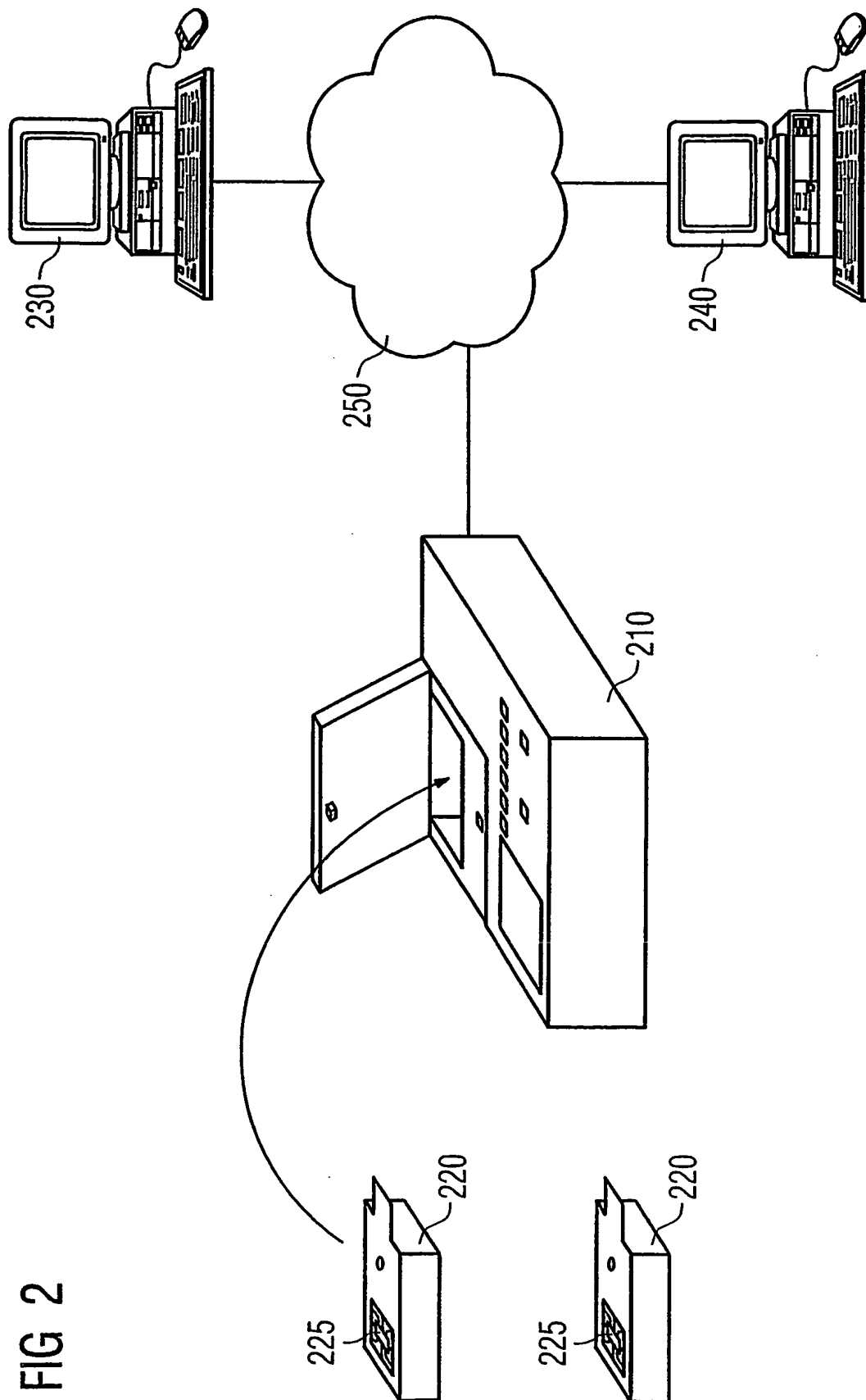


FIG 2

THIS PAGE BLANK (USPTO)



SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:**

29. Juli 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G06F19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G06F G05B G05D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 107 159 A (SYSMEX CORP) 13 June 2001 (2001-06-13)	1-5, 8, 10, 12, 15-20, 22, 27
Y	column 8, line 15 - column 14, line 49	14
Y	US 2001/043882 A1 (BERGER HANS ET AL) 22 November 2001 (2001-11-22) paragraph '0036!	14
A	EP 0 962 872 A (ROCHE DIAGNOSTICS CORP) 8 December 1999 (1999-12-08) page 2, line 51 - line 58	1
A	US 2002/133255 A1 (WARDLAW STEPHEN C ET AL) 19 September 2002 (2002-09-19) paragraph '0018! - paragraph '0024!	1
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2004

Date of mailing of the international search report

16/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kelperis, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/116224 A1 (ABRAHAM-FUCHS KLAUS ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) paragraph '0015! -----	1
A	US 5 532 941 A (LIN LAWRENCE I) 2 July 1996 (1996-07-02) column 14, line 51 - column 19, line 56 -----	1
A	EP 1 145 088 A (X FAB SEMICONDUCTOR FOUNDRIES ; FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)) 17 October 2001 (2001-10-17) claim 1 -----	1
A	EP 1 061 372 A (HITACHI LTD) 20 December 2000 (2000-12-20) -----	
A	US 6 055 487 A (SAVORY JOHN ET AL) 25 April 2000 (2000-04-25) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PO 03/11712

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1107159	A	13-06-2001	EP 1107159 A2	13-06-2001
			JP 2001229291 A	24-08-2001
			JP 2004004105 A	08-01-2004
			US 2004019460 A1	29-01-2004
			US 2002128801 A1	12-09-2002
US 2001043882	A1	22-11-2001	EP 1156336 A1	21-11-2001
			JP 3362256 B2	07-01-2003
			JP 2002014108 A	18-01-2002
EP 0962872	A	08-12-1999	US 6269276 B1	31-07-2001
			CA 2266960 A1	30-09-1999
			EP 0962872 A2	08-12-1999
			JP 11326333 A	26-11-1999
			JP 11337555 A	10-12-1999
US 2002133255	A1	19-09-2002	NONE	
US 2002116224	A1	22-08-2002	EP 1233363 A2	21-08-2002
			JP 2002312477 A	25-10-2002
US 5532941	A	02-07-1996	AU 691944 B2	28-05-1998
			AU 3005095 A	09-02-1996
			AU 701575 B2	04-02-1999
			AU 6070298 A	11-06-1998
			CA 2170376 A1	25-01-1996
			EP 0717833 A1	26-06-1996
			JP 9502811 T	18-03-1997
			WO 9601981 A1	25-01-1996
			US 5835384 A	10-11-1998
EP 1145088	A	17-10-2001	DE 19902795 A1	03-08-2000
			EP 1145088 A1	17-10-2001
			JP 2002535744 T	22-10-2002
			US 6622101 B1	16-09-2003
			WO 0042480 A1	20-07-2000
EP 1061372	A	20-12-2000	JP 2001004633 A	12-01-2001
			EP 1061372 A2	20-12-2000
US 6055487	A	25-04-2000	US 5631844 A	20-05-1997
			US 5366896 A	22-11-1994
			US 6192320 B1	20-02-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC/PLP 03/11712

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G06F19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G06F G05B G05D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 107 159 A (SYSMEX CORP) 13. Juni 2001 (2001-06-13)	1-5, 8, 10, 12, 15-20, 22, 27
Y	Spalte 8, Zeile 15 - Spalte 14, Zeile 49	14
Y	US 2001/043882 A1 (BERGER HANS ET AL) 22. November 2001 (2001-11-22) Absatz '0036!	14
A	EP 0 962 872 A (ROCHE DIAGNOSTICS CORP) 8. Dezember 1999 (1999-12-08) Seite 2, Zeile 51 - Zeile 58	1
A	US 2002/133255 A1 (WARDLAW STEPHEN C ET AL) 19. September 2002 (2002-09-19) Absatz '0018! - Absatz '0024!	1
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Juni 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/06/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kelperis, K

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2002/116224 A1 (ABRAHAM-FUCHS KLAUS ET AL) 22. August 2002 (2002-08-22) Absatz '0015! -----	1
A	US 5 532 941 A (LIN LAWRENCE I) 2. Juli 1996 (1996-07-02) Spalte 14, Zeile 51 - Spalte 19, Zeile 56 -----	1
A	EP 1 145 088 A (X FAB SEMICONDUCTOR FOUNDRIES ; FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)) 17. Oktober 2001 (2001-10-17) Anspruch 1 -----	1
A	EP 1 061 372 A (HITACHI LTD) 20. Dezember 2000 (2000-12-20) -----	
A	US 6 055 487 A (SAVORY JOHN ET AL) 25. April 2000 (2000-04-25) -----	

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung für die selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PO P 03/11712

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1107159 A	13-06-2001	EP 1107159 A2	13-06-2001
		JP 2001229291 A	24-08-2001
		JP 2004004105 A	08-01-2004
		US 2004019460 A1	29-01-2004
		US 2002128801 A1	12-09-2002
US 2001043882 A1	22-11-2001	EP 1156336 A1	21-11-2001
		JP 3362256 B2	07-01-2003
		JP 2002014108 A	18-01-2002
EP 0962872 A	08-12-1999	US 6269276 B1	31-07-2001
		CA 2266960 A1	30-09-1999
		EP 0962872 A2	08-12-1999
		JP 11326333 A	26-11-1999
		JP 11337555 A	10-12-1999
US 2002133255 A1	19-09-2002	KEINE	
US 2002116224 A1	22-08-2002	EP 1233363 A2	21-08-2002
		JP 2002312477 A	25-10-2002
US 5532941 A	02-07-1996	AU 691944 B2	28-05-1998
		AU 3005095 A	09-02-1996
		AU 701575 B2	04-02-1999
		AU 6070298 A	11-06-1998
		CA 2170376 A1	25-01-1996
		EP 0717833 A1	26-06-1996
		JP 9502811 T	18-03-1997
		WO 9601981 A1	25-01-1996
		US 5835384 A	10-11-1998
EP 1145088 A	17-10-2001	DE 19902795 A1	03-08-2000
		EP 1145088 A1	17-10-2001
		JP 2002535744 T	22-10-2002
		US 6622101 B1	16-09-2003
		WO 0042480 A1	20-07-2000
EP 1061372 A	20-12-2000	JP 2001004633 A	12-01-2001
		EP 1061372 A2	20-12-2000
US 6055487 A	25-04-2000	US 5631844 A	20-05-1997
		US 5366896 A	22-11-1994
		US 6192320 B1	20-02-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)